Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Professor Dr. Groll.

Über Hämangioendotheliome mit Beschreibung eines seltenen Falles

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wilhelm Reusch

aus Würzburg

1938

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Berichterstatter: Professor Dr. Groll

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ein Hämangiom ist eine überschüssige Anhäufung von Blutgefäßen, ein Blutraum liegt neben dem andern, ohne daß dazwischen außer Bindegewebe ein Organgewebe gelagert ist, das von der Durchblutung einen Nutzen hätte. Die Wandung der einzelnen Bluträume zeigt, abgesehen von wenigen besonderen Formen, nicht den komplizierten Bau der Arterien und Venen, die aus dem Endothelrohr, der Tunica intima, media und externa bestehen, sondern den viel einfacheren der Kapillaren. Sie setzt sich lediglich aus einer einzigen Lage von Endothelien zusammen. Wenn auch von einzelnen Autoren schon behauptet wurde, die Endothelien seien entwicklungsgeschichtlich entodermalen Ursprungs, so dürfte doch die Ansicht richtiger sein, daß das gesamte Gefäßgewebe dem Mesoderm entstammt; somit sind auch die Hämangiome zur Gruppe der Bindesubstanzgeschwülste zu rechnen.

Entsprechend der Durchsetzung sämtlicher Gewebe mit Kapillaren können sich die Hämangiome annähernd überall im Körper bilden. Sehr verschiedenartig und oft ungeklärt ist ihre Entstehung. Die meisten sind wohl angeboren oder entwickeln sich im späteren Leben aus einer angeborenen versprengten Gefäßanlage, soweit man bei der gleichmäßigen Verteilung des Gefäßsystems überhaupt von Versprengung reden kann; die Hämangiombluträume haben sich vielmehr losgesagt von der Gemeinschaft der übrigen gesunden Gefäße, welche die Aufgabe haben, ein Verkehrsnetz im ganzen Körper zu bilden. Die angeborenen Angiome, die man zu den Hamartomen rechnet, entwickeln sich nicht selten in fötalen Spalten, besonders des Gesichtes. Auffällig ist die manchmal vorkommende Ausbreitung entsprechend dem neuralen Versorgungsgebiet nach Art des Herpes zoster. In diesem Fall hat man das Gefühl, als ob die Geschwulstentstehung auf eine mangelhafte vegetativ nervöse Regulation zurückzuführen sei. Ob Angiome auch aus ursprünglich gesundem Gewebe oder aus Kapillarsprossungen, wie sie bei Wundheilungen vorkommen, gebildet werden können, ist schwer sicher nachzuweisen. Die meisten Angiome sind gutartig, wenn

sie auch nicht immer harmlos sind, wegen der Blutungen, die bei ihrer Verletzung entstehen, wobei besonders an die nicht so seltenen Leberangiome zu denken ist, welche unbemerkt in die freie Bauchhöhle bluten können.

Während bei der gewöhnlichen gutartigen Angiombildung nur das Mischungsverhältnis von Blutgefäßen und dem übrigen Körpergewebe gestört ist, es werden an falscher Stelle normal gebaute Bluträume angehäuft, fällt bei den malignen Hämangiomen auch noch die Unordnung zwischen den einzelnen Angiombestandteilen, den Endothelien, dem Bindegewebe und dem Blut auf. Man unterscheidet zwei Arten, Hämangioendotheliome und Peritheliome. Letztere Form, bei der neben normal differenzierten Gefäßräumen das adventitielle Bindegewebe sarkomatös entartet ist, kann man eigentlich auch als gefäßreiche Sarkome bezeichnen. Diese sollen hier nicht besprochen werden, sondern nur die eigentlichen Hämangioendotheliome, bei denen das Geschwulstwachstum ausschließlich von den Endothelien ausgeht. Diese bilden dann nicht mehr eine einfache Lage platter Zellen, welche die Bluträume umgibt, sondern oft atypisch gebaute Röhren oder netzartige Verbindungen oder sogar solide Zellstränge und Zellnester, die auch bei längerem Bestehen nicht mehr zu richtigen, immer bluthaltigen Gefäßen ausdifferenziert werden. Bemerkenswert ist, daß oft in ein und demselben Angiom wohldifferenzierte, mit normalen flachen Endothelien versehene Hohlräume neben Partien mit netz- oder zapfenförmigen Wucherungen von atypischen, oft mitosenhaltigen Endothelien gebildet werden, die zuweilen ein infiltrierendes und destruierendes Wachstum zeigen.

Ein solcher Fall von malignem Angiom einer Frau, die längere Zeit in ärztlicher Beobachtung stand, soll hier beschrieben werden.

Es handelt sich um eine sonst immer gesunde Patientin, bei der im Alter von 36 Jahren aus der linken Mamma ein hühnereigroßer Knoten exzidiert wurde. Der am 20. III. 1929 vom hiesigen pathologischen Institut untersuchte Tumor wurde als Zystadenom gedeutet. Der genaue Wortlaut des Befundes lautete:

Eine Stelle zeigt typische, gut abgekapselte Zystadenombildung und zwar derbes von gewucherten Drüsen durchsetztes Bindegewebe. An einer zweiten sieht man eine Zyste mit papillären Wu-

cherungen, welche stark hämorrhagisch infiltriert ist und etwas an den Bau eines Phyllodes erinnert.

Ein Jahr später hatte sich im Anschluß an ein angebliches Trauma abermals ein derber Knoten in der linken Brust entwickelt, gleichzeitig war die Mammille eingezogen. Der behandelnde Chirurg nahm eine Ablatio Mammae mit Ausräumung der Achseldrüsen vor, da er an eine maligne Entartung des im Vorjahre festgestellten Adenoms dachte. Die am 16. 12. 1930 vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab folgenden Befund:

In einem der Präparate befindet sich Mammagewebe, dessen einzelne Läppchen atrophisch sind und eine chronisch entzündliche Infiltration aufweisen.

Das zweite noch aufbewahrte Präparat zeigt einzelne Drüsenläppchen, die ziemlich stark chronisch entzündlich infiltriert sind, auch im umgebenden Fettgewebe sind noch Rundzellen-Infiltrate. Ferner befinden sich hier noch einige Zysten, welche von blätterartig mit Epithelien überkleideten Zapfen ausgefüllt werden, deren Stroma teilweise sehr kernreich ist, aber nirgends eine Kernpolymorphie aufweist. Es ist auch überall Faserbildung feststellbar. An anderen Stellen wieder findet man hyaline Degeneration der von Epithel bedeckten Bindegewebszapfen. Endlich zeigt sich in der Nähe dieser hyalinentarteten Fibroadenombildung noch eine deutliche hirsekorngroße Nekrose. Das hier befindliche körnige Gewebe weist einige spießförmige Lücken auf (Fettkristalle), zeigt außerdem gröbere, bräunliche, stark lichtbrechende Pigmenteinlagerungen, die besonders am Rand gegen das erhaltene Gewebe hin sehr reichlich sind. Während drei Seiten dieser Nekrose hauptsächlich von Fibroadenomgewebe mit hyalinen Blättern umgeben sind, grenzt an die vierte Seite des Nekroseherdes ein chronisch entzündetes Mammagewebe. Zwischen diesem Mammagewebe und dem Nekroseherd liegt eine Art Granulationsgewebe, das sehr viel Hämosiderinpigment enthält, auch einige Schaumzellen sind erkennbar und mäßig viel mit Erythrozyten gefüllte Kapillaren.

Nach diesem histologischen Befund liegt teils eine Mastitis zystica vor, teils ein intrakanikulär entwickeltes Fibroadenom und zwar ein Fibroadenoma phyllodes. In diesem ist das Bindegewebsstroma an einzelnen Stellen etwas kernreicher, an anderen wieder

hyalinentartet; ferner findet sich hier eine Nekrose mit Blutpigment- und Fettkristalleinlagerung. Auf einer Seite wächst in das nekrotische Gebiet Granulationsgewebe ein. Irgend ein Anhaltspunkt für Bösartigkeit ist nicht gegeben; die Nekrose dürfte sich wohl so erklären lassen, daß durch Trauma oder im Anschluß an die vor einem Jahr erfolgte Probeexzision in der schon vorhandenen Geschwulst eine Blutung stattgefunden hat.

In den folgenden 8 Jahren bis zum Frühjahr 1938 fühlte sich die Frau gesund. Zu dieser Zeit bemerkte sie wie in der direkten Nähe der alten Amputationsnarbe allmählich ein harter, durch die Haut blaurot durchschimmernder Knoten sich entwickelte und im Juli 1938 die Größe eines kleinen Apfels erreichte. Auch diesmal wurde der Tumor operativ entfernt und dem hiesigen Patholog. Institut zur Diagnosestellung zugeschickt.

Wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, besteht das exzidierte Stück teilweise aus Fettgewebe, während in den zentralen Teilen massenhaft bindegewebige Stränge sowie vollständige hyaline und nekrotische Partien zu sehen sind, zwischen welchen vereinzelte Nester eines wabenartigen Gewebes eingelagert sind. Dieses besteht aus kleineren und größeren Hohlräumen, die mit einem ganz flachen Endothel ausgekleidet sind und manchmal noch rote Blutkörperchen enthalten. An einigen Stellen findet man zwischen den einzelnen Gefäßräumen kernarmes, kollagenes Bindegewebe. Im ganzen bietet sich das Bild eines teils kapillären teils kavernösen Angioms. Bei genauer Betrachtung erkennt man an den hyalin entarteten Stellen noch die Struktur einer bindegewebigen Grundsubstanz, da und dort mit Einlagerungen von zerfallenden Kernen; in den nekrotischen Partien sind manchmal Lücken vorhanden, sodaß die Struktur des Hämangioms andeutungsweise zu erkennen ist. Vielfach sieht man in den Hohlräumen noch rote Blutkörperchen; einzelne Stellen zeigen diffuse Blutung und Kerntrümmer. Dort wo die Geschwulst neben normalem Fettgewebe zu liegen kommt, sieht man chronisch entzündliche Rundzelleninfiltration. Die Abgrenzung der einzelnen Angiomnester gegenüber dem umgebenden Bindegewebe und dem dazwischen gelagerten Stroma ist an vielen Stellen nicht scharf, man sieht, daß einzelne, meist kapilläre Gefäßräume in dem um die eigentlichen Angiome liegenden Binde-

gewebe sich befinden, ohne daß sich eine sichere Zerstörung nachweisen ließe. An einigen wenigen Stellen sind allerdings mehr solide Endothelsprossen gegen das Bindegewebe vorgetrieben, sodaß man hier den Eindruck einer malignen Wucherung gewinnen kann. Die Endothelzellen in den kapillären und kavernösen Gefäßräumen sind flach und protoplasmaarm und besitzen spindelige, höchstens längsovale Kerne, die keine stärkere Polymorphie und Variabilität aufweisen; auch Mitosen sind nicht erkennbar.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß hier ein teils kapilläres, teils kavernöses Angiom vorliegt, wobei allerdings auffallend ist, daß frische Nekrosen und Blutungsherde im eigentlichen Geschwulstgewebe eingelagert sind. Daß die Blutungen frisch sind, ist aus dem Fehlen von Hämosiderinablagerungen zu schließen. Eigentliches Mammagewebe ist nicht erkennbar, wie ja auch nach der vor 8 Jahren vorgenommenen Mammaamputation zu erwarten ist.

Da bei dieser histologischen Beurteilung überwiegend hochdifferenziertes Geschwulstgewebe zur Unteruchung gelangte, wurde dem behandelnden Arzt gegenüber die Geschwulst als gutartig bezeichnet.

Obwohl die Operationswunde reaktionslos verheilte, erholte sich die Frau nur schlecht. Im Narbengebiet entstanden bald neue dunkelrote, etwa kirschgroße Knoten, von denen einer die Haut durchbrach. Gleichzeitig stellten sich jetzt rheumatismusähnliche Rükkenschmerzen ein. Die Patientin, die nach der Ende Juli vorgenommenen Operation noch gehen konnte, wurde zunehmend schwächer in den Beinen, konnte kaum mehr gehen und klagte über ein pelziges Gefühl in den Unterschenkeln. Außerdem bekam sie stärkere Verstopfung. Als sie am 23. September 1938 auch kein Wasser mehr lassen konnte, ließ sie sich wieder am 24. 9. 1938 ins Krankenhaus aufnehmen.

Es folgt jetzt ein Auszug aus der dortigen Krankengeschichte:

Allgemeinbefund: Blaß aussehende Frau, in mangelhaftem Ernährungs- und Kräfte-Zustand. Nirgends Ödeme. Kein Ikterus.

Kopf: Schädeldach nicht klopfempfindlich. Pupillen reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Gebiß gut erhalten. Zunge trokken. Tonsillen ohne pathologischen Befund.

Hals: Lymphdrüsen nicht geschwollen. Keine Struma.

Thorax: Über der linken Thoraxwand befindet sich eine Mammaamputationsnarbe, im Gebiet der Narbe und dicht daneben schimmern mehrere etwa kirschgroße Knoten durch die Haut.

Ausreichende, seitengleiche Atemexkursionen. Untere Lungengrenzen an normaler Stelle, bei der Atmung gut verschieblich. Über der ganzen Lunge voller Klopfschall und reines Vesikuläratmen.

Herz: Grenzen an normaler Stelle. Töne rein, Aktion regelmäßig. Puls frequent (100 Schläge in der Minute).

Abdomen: Leib weich, Bauchdecke schlaff. Ziemlich starker Meteorismus, Darmgeräusche kaum zu hören. Harnblase zwischen Nabel und Symphyse perkutierbar. Nierengegend nicht klopfempfindlich.

Wirbelsäule: In der Nähe des 6. Brustwirbels im Sinne einer Kyphose leicht abgebogen.

Neurologischer Befund: Die Beine sind schlaff gelähmt. Patellar- und Achillessehnen-Reflexe völlig aufgehoben. Lagesinn und Muskelsensibilität der Beine nicht mehr vorhanden. Vom 6. Thorakalsegment abwärts besteht Anästhesie für spitz und stumpf, kalt und warm.

Röntgenaufnahme: Der 5. und 6. Brustwirbel sind zusammengedrückt.

Im Urin sind außer Indikan Spuren von Eiweiß, einzelne Erythrozyten und zahlreiche Leukozyten enthalten.

Blutbefund:

55% Hämoglobin
3,4 Millionen Erythrozyten,
1% jugendliche Leukozyten
11% stabkernige Leukozyten
63% segmentkernige Leukozyten
5% eosinophile Leukozyten
17% Lymphozyten
3% Monozyten

Krankheitsverlauf: Die Patientin muß dauernd katheterisiert werden. Die Stuhlentleerungen erfolgen nur nach Verabreichung von Klistieren. Nachdem am 12. 10. 38 noch eine fieberhafte Bronchitis aufgetreten ist, stirbt die Frau am 21. 10. 38.

Die noch am gleichen Tage ausgeführte Sektion hatte im wesentlichen folgendes Ergebnis:

Mittelgroße, weibliche Leiche in reduziertem Ernährungszustand. Die linke Mamma ist amputiert, die Narbe blaurot verfärbt, unter ihr fühlt man deutlich mehrere derbe Knoten durch, von denen einer die Haut durchbrochen hat und eine dunkelrote Wundfläche bildet. Unter der Narbe im subkutanen Fettgewebe bis in die Brustmuskulatur reichend liegen verschiedene etwa walnußgroße, blaurote Knoten, die auf dem Schnitt eine schwammartige Struktur zeigen und sehr blutreich sind. In den Brusthöhlen ist keinerlei Erguß. Durch die Pleura visceralis sieht man überall etwa im Abstand von 2 bis 4 cm erbsen- bis kirschgroße dunkelrote, scharfbegrenzte Knoten durchschimmern, die eine festere Konsistenz haben als das umgebende Lungengewebe. Beide Lungenoberlappen sind emphysematös gebläht, auf dem Schnitt sieht man in allen Lungenlappen außer den zahlreichen subpleural gelegenen Knoten auch in den zentralen Lungenpartien noch vereinzelte Tumoren. Die Hilusdrüsen sind klein und weich, auf dem Schnitt von grauer Farbe. Die Trachea und die Bronchien enthalten wenig grünlich gelbes Sekret. Die Leber ist normal groß und hat eine glatte Oberfläche. Auf der Fazies phrenicocostalis des rechten Leberlappens ist eine fünfmarkstückgroße dunkelrote Verfärbung erkennbar, unter der sich ein kleinapfelgroßer, schwammartiger blutgefüllter Tumor befindet. Der 5. und 6. Brustwirbelkörper sind vollkommen platt gedrückt und mit blutig gefärbten Tumormassen infiltriert. Obwohl das Geschwulstgewebe den Duralsack nicht durchbrochen hat, ist das Rükkenmark an dieser Stelle stark komprimiert und zeigt infolge von Erweichung auf dem Schnitt keinerlei Schmetterlingsfigur. Die Sektion der übrigen Organe ergab keine besonderen krankhaften Veränderungen.

Histologische Untersuchung.

Hautknoten, der an der Stelle der alten Operationsnarbe in der Subkutis der Mammagegend zur Entwicklung kam: Die Epidermis über der Geschwulst zeigt offenbar an der früheren Operationsstelle keine Papillen; auch in der Subkutis ist altes Narbengewebe

erkennbar. Mitten in dieser vernarbten Stelle ist der Tumor entstanden. Dieser bildet auch hier stellenweise große kavernöse, zum Teil mit Blut gefüllte Gefäßräume, die von ziemlich flachen Endothelien mit zugespitzten Kernen ausgekleidet sind. Manchmal wird die weitere Wandung dieser Gefäße durch faseriges Bindegewebe gebildet. An anderen Stellen überwiegen kapilläre Gefäßbildungen, die nur ab und zu einige Erythrozyten und vereinzelte Leukozyten enthalten. Zwischen diesen dicht liegenden Kapillaren sind nicht überall Bindegewebszellen und Fasern als Stützgewebe erkennbar; vielfach liegen die Kapillaren so dicht beisammen, daß sich die Endothelien Rücken an Rücken berühren. An einzelnen Stellen sieht man, daß zwischen den Kapillaren gewucherte Endothelzellen mit bläschenförmigen Kernen eingelagert sind, die besonders an den Randpartien gegen das ansässige Gewebe zu in Form von Sprossen vordringen. Gerade hier an diesen Grenzgebieten ist die Einlagerung von Hämosiderin erkennbar. Die kapillaren Geschwulstpartien unterscheiden sich von den kavernösen dadurch, daß eine deutlich sichtbare Kernpolymorphie vorliegt, dicht gefärbte, chromatinreiche und spindlige Kerne variieren mit solchen, die rundliche Gestalt haben; andere mehr bläschenförmige Kerne enthalten etwas weniger Chromatin. Ab und zu einmal können an solchen Stellen auch Mitosen gefunden werden, doch sind sie im großen und ganzen selten. Erwähnt sei noch, daß größere Partien der Geschwulst nekrotisch sind, zum Teil ist das zerstörte Gewebe mit Blutmassen durchsetzt.

Das Tumorgewebe in Leber, Lunge und Wirbelsäule hat einen gleichartigen Bau wie die Geschwulstherde in der Haut.

In der Umgebung des Lebertumors sind die Leberzellen atrophisch und außerdem konzentrisch verdrängt durch das sowohl expansive als auch infiltrierende und destruierende Geschwulstwachstum. Große Partien des Angioms sind nekrotisch und zeigen nur da und dort schattenhaft die Konturen von Gefäßlumina. In diesen nekrotischen Geschwulstmassen ist Hämotoidin und Hämosiderin eingelagert. Ähnlich verhalten sich auch die Lungenmetastasen. Im Vergleich mit dem Lebertumor besteht nur der eine Unterschied, daß hier reichlich Bindegewebe zwischen den Kapillarwänden als Stroma vorhanden ist, sodaß man zuweilen den Eindruck eines gut-

artigen Tumors hat. In der Umgebung der Lungenangiome ist das Lungengewebe entzündlich verändert, die Metastasen breiten sich infiltrierend in die Alveolen aus.

In der Wirbelsäule ist das Tumorgewebe infolge der Kompression der erkrankten Wirbel stark nekrotisch. Einzelne Knochenbälkchen haben sich losgelöst und zeigen Lakunen, andere wieder sind völlig zerfallen. Nur an wenigen Stellen ist statt des Knochenmarks ein kapilläres Geschwulstgewebe erkennbar.

Irgendwelche Blutbildungszellen sind in keinem der untersuchten Geschwülste gefunden worden.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß es sich bei sämtlichen Geschwulstherden um Hämangioendotheliome handelt, die alle Stadien vom unreifen, sarkomartigen Wuchern der Endothelien bis zur Bildung ganz normaler Hämangiombluträume aufweisen. Dieses Vorkommen völlig ausgereifter Geschwulstpartien war auch die Ursache, daß die Malignität des im August untersuchten Tumors verkannt wurde. Zudem sind nach Borst auch die endothelialen Sprossungen und Netzbildungen durchaus noch kein sicherer Anhalt für Malignität, da auch die Proliferationszonen völlig gutartiger Hämangiome das gleiche histologische Bild zeigen können. Es besteht nur der eine Unterschied, daß beim gutartigen Tumor diese Gefäßvorstufen ausnahmslos zu reifem Gefäßgewebe sich entwickeln, was beim malignen Angiom nicht der Fall ist. Leider ist es aber dem unreifen Gefäßgewebe im toten mikroskopischen Schnitt nicht immer anzusehen, ob es die Fähigkeit hat sich zu regelrechten Kapillaren auszudifferenzieren oder nicht. Daß die Geschwulstausbreitung im Körper durch Metastasen stattgefunden und keine primäre Multiplizität vorgelegen hat, kann wohl eindeutig aus dem zeitlich verschiedenen Auftreten der einzelnen Krankheitserscheinungen geschlossen werden. Es fragt sich nur, ob auch die Haut, die zuerst Krankheitserscheinungen zeigte, der Primärherd ist. Die Lunge scheidet als solcher aus, weil die gleichmäßige Aussaat der Tumorherde über dem ganzen Organ für ein gleichzeitiges Entstehen aller Lungen-Knoten spricht, was nur zutrifft bei Metastasenbildung oder bei multipler primärer Anlage, letztere kommt aber wie oben erwähnt nicht in Frage. Auch die Wirbelsäule dürfte

wohl nicht der Sitz des Primärtumors sein, zumal erst etwa 6 Monate nach der Entstehung des Hautangioms Rückenschmerzen auftraten. Ebenso zweifelhaft ist es anzunehmen, daß in der Leber das Geschwulstwachstum begonnen hat, weil in diesem Falle wohl ähnlich wie in der Lunge multiple Hämangiommetastasen über größere Hautflächen sich gebildet hätten. Nach diesen Erwägungen dürfte die Ansicht berechtigt sein, daß von dem im Frühjahr 1938 an der Stelle der alten Mammaamputationsnarbe entstandenen Hämangiom eine Geschwulstaussaat stattgefunden hat und zwar auf hämatogenen Weg, was ja bei Tumoren, die sich zum Teil ins Gefäßlumen entwickeln, sehr wahrscheinlich ist. Auch fand man nirgends Lymphdrüsenmetastasen. Eine weitere Frage ist die Art der Entstehung des Primärtumors. Es wäre denkbar, daß dieser aus dem gefäßreichen Granulationsgewebe, wie man es im Jahre 1930 in der amputierten Mamma fand, hervorgegangen ist, zumal die infiltrierend wachsenden Kapillarsprossen eines Hämangioendothelioms eine ähnliche Struktur haben wie Granulationsgewebe. Ob dessen Bildung auf die Probeexzision vom Jahre 1929 oder auf das vorhergegangene Trauma zurückzuführen ist, kann natürlich nicht festgestellt werden. Allerdings steht die Seltenheit eines malignen Hämangionmendothelioms in gar keinem Verhältnis zu der im täglichen Leben vorkommenden Häufigkeit von Traumen und Probeexzisionen. Es muß schon eine sehr große Geschwulstbereitschaft vorliegen, wenn solche geringfügigen Zellreize zur Tumorbildung führen. Sehr naheliegend ist die Annahme, daß bei der 44jährigen Frau eine gewisse klimakterische Umstimmung des Körpers das Tumorwachstum ausgelöst hat.

Um zu zeigen, wie vielgestaltig die Gruppe der Hämangioendotheliome ist, daß fast kein Fall dem andern gleicht, sollen noch einige Beispiele aus der Literatur erörtert werden.

Bormann berichtet in seiner Abhandlung: „Metastasenbildung bei histologisch gutartigen Geschwülsten" von einer 26jährigen Frau, die im Sommer 1899 unter der rechten Brustdrüse einen dunkelroten, walnußgroßen Knoten bemerkt, den sie im Oktober 1899 entfernen läßt. Vier Wochen später tritt ein Narbenrezidiv an der Operationsstellen auf, es wird deswegen die Mamma amputiert und gleichzeitig eine Ausräumung der Achseldrüsen vorgenommen. Im

September 1900 exzidiert man ein inzwischen wieder entstandenes Narbenrezidiv und eine subkutane Metastase in der Regio skapularis dextra. Die diesmal vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergibt eine aus Kapillaren bestehende Geschwulst. Die Frau bekommt dann noch eine Metastase unter der Haut der linken Glutäalgegend und stirbt nach immer zunehmendem Verfall im März 1902. Bei der Sektion findet man neben den schon beschriebenen subkutan gelegenen Tumoren auf der Oberfläche beider Lungen zahlreiche bis kleinwalnußgroße, mäßig feste Geschwulstknoten von hellroter, himbeerähnlicher Farbe, die auch in geringer Zahl und Größer auf den Schnittflächen der Lunge sich finden. Obwohl der Tumor infiltrierend gewachsen ist und Metastasen gebildet hat, hält ihn Bormann für gutartig, weil die Endothelien angeblich nur so stark proliferiert sind, daß sie immer wieder Gefäße gebildet haben und nicht etwa regellos in das Gefäßlumen selbst hineingewachsen sind, dasselbe ausfüllend. Gleichzeitig berichtet aber der Verfasser, daß die Gefäße der Angiome zum Teil mit abgestoßenen Endothelien gefüllt seien. Diese abgestoßenen Endothelien dürfen wohl nach der heutigen Anschauung als regelloses sarkomatöses Wachstum aufgefaßt und demnach der ganze Tumor für ein malignes Angiom gehalten werden.

Leubner beschreibt in seiner Arbeit: „Seltene Geschwulstbildungen des Gefäßendothels", einen Fall von Hämangioendotheliomatosis. Ein 26jähriger Mann, der an einer Sepsis gestorben ist, hat auffälligerweise neben einer Neurofibromatosis Recklinghausen zahlreiche Hämangioendotheliome in der Leber, in der Milz, im Skelettsystem und unter der Haut des Oberschenkels. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man infiltrierendes Wachstum, Polymorphie und zahlreiche Mitosen der Endothelien. Leubner glaubt, daß hier eine Erkrankung des Kapillarendothels im Sinne primärer Multiplizität vorliegt, mit der Begründung, daß alle Geschwulstherde mit dem normalen Gefäßsystem im organischen Zusammenhang stehen und kontinuierlich auf das Endothel der benachbarten Kapillaren übergreifen. Nach seiner Ansicht müsse für das Vorliegen einer Metastase verlangt werden, daß das Endothel der Umgebung unverändert ist und daß gegenüber dem gesunden Gewebe eine verhältnismäßig scharfe Abgrenzung gegeben ist.

Wieder etwas anders gelagert ist der Fall, den Bernhard Fischer veröffentlicht hat unter der Überschrift: „Über ein primäres Hämangioendotheliom der Leber." Ein 45jähriger Mann kommt wegen zunehmender Schwäche mit einer starken Auftreibung des Leibes ins Krankenhaus. Anläßlich der Probe-Laparatomie wird neben Ascites, eine mit dunklen Geschwulstknoten durchsetzte, stark vergrößerte Leber festgestellt. Bei der Sektion des 5 Tage nach der Operation an Peritonitis gestorbenen Mannes findet man außer der gleichmäßig mit Angioendotheliomknoten durchsetzten Leber keinerlei Metastasen im Körper. Bemerkenswert ist, daß in diesem Falle die Endothelien blutbildenden Charakter haben, was der Verfasser aus den zahlreichen, im Zusammenhang mit den Endothelien vorkommenden Myelozyten schließt.

Blutbildungsherde befinden sich auch in dem von Klinge beschriebenen „Angioma mesenchymale malignum." Die von ihm beobachtete Patientin bekam mit 30 Jahren eine erbsengroße Vorwölbung in der Haut des linken Handrückens. Da sich der Knoten nach 5 Jahren vergrößerte, wurde er exstirpiert. Die histologische Untersuchung ergab ein Fibroadenom der Schweißdrüsen. 10 Monate später wurde an der immer noch schmerzhaften Operationsnarbe eine Probeexzision vorgenommen. Bei der mikroskopischen Untersuchung stellte man außer ödematöser Schwellung der Schweißdrüsenläppchen mit Erweiterung der Drüsen noch gutartiges Hämangiomgewebe fest. Erst als nach 6 Wochen wieder ein Rezidiv entstanden war, fand man bei der histologischen Untersuchung ein gefäßreiches Sarkomgewebe, das endothelialen Ursprungs war. Trotz der sofort ausgeführten Armamputation bildeten sich bald Haut- und Lungenmetastasen. Die Frau bekam einen Hämatothorax und starb daran. Klinge findet in den der Leiche entnommenen Tumoren neben einem mesenchymalen Synyztium, das mit allen Zeichen eines malignen sarkomatösen Tumors infiltrierend in die Umgebung wächst, auch noch Stellen von höherer Gewebsreife, die nicht mehr den Charakter einer bösartigen Geschwulst besitzen. Diese gutartigen Zonen bestehen teils aus um Lumina gruppierten epitheloiden Zellen, von denen aus eine lebhafte Produktion von Blutzellen in das Lumen hinein erfolgt, teils aus mit regelrechtem flachem Endothel ausgekleideten, bluthaltigen

Hohlräumen, die in ihrem Bau den gewöhnlichen gutartigen Kavernomen gleichen. Klinge ist der Ansicht, daß aus dem sarkomatösen, mesenchymalen Synzytium in fortlaufender Entwicklung erst kapillarähnliche Gebilde entstehen und aus diesen wieder fast normale kavernöse Hohlräume. Er schreibt wörtlich darüber:

„Dieses Verhalten des Tumors läßt uns die Beziehungen der malignen und benignen Blastome zueinander in einem anderen Lichte erscheinen, wie wir es gewohnt sind. Während wir die Entwicklung einer bösartigen Geschwulst aus einer gutartigen, epithelialen wie bindegewebigen (Papillom, Adenom, Fibrom) nicht gar zu selten finden, sehen wir in unserem Falle den umgekehrten Vorgang sich abspielen. Aus einem ausgesprochen malignen, mesenchymalen Tumor entwickeln sich im Laufe des geschwulstmäßigen Prozesses Blutgefäße von höherer Gewebsreife, die den typischen Blutgefäßgeschwülsten, den Angiomen, viel näher stehen, als ihrer Matrix, dem mesenchymalen Gewebe."

Wahrscheinlich ist das gleichzeitige Vorkommen von sarkomatösen und ausgereiftem Angiomgewebe so zu erklären, daß beide Tumoranteile aus den gleichen mesenchymalen Zellen entstanden sind, deren Lebensweg sich aber im Laufe der Geschwulstentwicklung aus irgend welchen Gründen getrennt hat, ein Teil ist differenzierungsfähig, aus ihm entstehen die ausgereiften Stellen des Angioms, der andere Teil bleibt auf einer primitiven Entwicklungsstufe stehen, seine Zellen leiden an einer Differenzierungsschwäche, statt Gefäßen entstehen höchstens netzartige Verbindungen, deren Hohlräume meistens gar nicht an den Blutkreislauf angeschlossen sind. Darauf ist es auch zurückzuführen, daß je nach dem Charakter des zufällig entnommenen Excisionsstückchens für den pathologischen Anatomen unter Umständen keinerlei Möglichkeit gegeben ist, eine sichere Diagnose zu stellen. Es kann sein, daß gerade hochgradig ausgereifte Partien untersucht werden, wie es tatsächlich in dem Fall Klinges und in dem von mir beschriebenen vorgekommen ist, und auf diese Weise die Malignität verkannt wird.

Bei größter Verschiedenheit von Genese und Struktur ist allen hier beschriebenen Tumoren die atypische Endothelwucherung und das infiltrierende Wachstum gemeinsam. Da Atypien häufig auch den Gefäßen des Granulationsgewebes bei Wundheilungen und den

Proliferationszonen durchaus benigner Angiome zukommen und gerade bei Angiomen oft ein nur scheinbar infiltrierendes Wachstum, eine einfache Heterologie gefunden wird, so ist es mitunter sehr schwierig eine Entscheidung über die Gut- oder Bösartigkeit einer Gefäßwucherung zu treffen. Nur wenn es gelingt eine autodestruktive Heterotopie (Borst) nachzuweisen, können wir die sichere Diagnose auf Malignität stellen. In fraglichen Fällen muß zur Beurteilung des Geschwulstcharakters neben dem histologischen Bild auch die aus der Anamnese zu erfahrende Wachstumsgeschwindigkeit berücksichtigt werden, aber dann bleibt trotzdem die Frage der Gut- oder Bösartigkeit des öfteren offen.

Es bestätigt sich also bei der Betrachtung der Hämangioendotheliome die alte Erfahrung, daß diese Geschwülste in ihrem Bau nicht selten weitgehend den gutartigen, typischen Angiomen gleichen und manchmal einen malignen Charakter besitzen.

Literaturverzeichnis.

Aschoff: Pathol. Anatomie, allg. Teil.

Borst: Pathol. Histologie.

— Allg. Pathol. der malignen Geschwülste.

— Die histologische Erfassung der Bösartigkeit von Gewächsen. Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. 40.

Henke-Lubarsch: Handbuch d. spez. pathol. Anatomie, Bd. V/1.

Bormann: Metastasen bei histologisch gutartigen Geschwülsten. Zieglers Beitr. 1907, 40.

Triepel: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte.

Frankfurter Zeitung für Pathologie:

1. Fischer, Bernhard, Bd. 12: Über ein primäres Angioendotheliom der Leber.
2. Leubner, Bd. 49: Seltene Geschwulstbildungen des Gefäßendothels.

Klinge: Angioma mesenchymale malignum. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. 183.

Lebenslauf.

Ich, Wilhelm Reusch, wurde am 9. 5. 1909 als Sohn des jetzigen Gewerbeoberlehrers Reusch und seiner Ehefrau Sophie, geb. Zehendner, in Würzburg geboren.

Vom 2. September 1915 bis zum 3. Juli 1920 besuchte ich die Volksschule, vom 1. September bis zum 21. März 1929 das Alte Gymnasium in Würzburg. Seit dem 1. Mai 1929 studierte ich in Würzburg Medizin, wo ich im Oktober 1931 die ärztliche Vorprüfung und im Winter 1937/38 das medizinische Staatsexamen bestand. Vom 8. Februar 1938 bis zum 15. Oktober 1938 war ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik und seit dieser Zeit am Patholog. Institut der Universität Würzburg tätig.

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. Groll für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ehrenwörtliche Erklärung.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine fremden Hilfsmittel benützt habe.

Würzburg im Dezember 1938.

Wilhelm Reusch